

## Actualizaciones

### Hormona antimülleriana (AMH) como herramienta diagnóstica en la mujer

#### *Antimüllerian hormone as a diagnostic tool in the woman*

Rodolfo Rey<sup>1,2</sup>, Patricia Bedecarrás<sup>1</sup>, Santiago Brugo Olmedo<sup>3</sup>, Sabrina De Vincentiis<sup>3</sup>, Patricio Calamera<sup>3</sup>, Ana María Blanco<sup>4</sup>, Romina Grinspon<sup>1</sup>, Analía Freire<sup>1</sup>, Mariano G. Buffone<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup> Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET-FEI-División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires <sup>2</sup> Departamento de Biología Celular, Histología, Embriología y Genética, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires <sup>3</sup> Centro Médico Seremas, Buenos Aires

<sup>4</sup> Centro de Estudios Bioquímicos, Andrológicos y Ginecológicos, Buenos Aires <sup>5</sup> Instituto de Biología y Medicina Experimental, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (IBYME-CONICET), Buenos Aires  
E-mail: rodolforey@cedie.org.ar

#### Resumen

La hormona antimülleriana (AMH) es producida por el testículo fetal e infantil en altas cantidades y por el testículo adulto y el ovario, en cantidades más moderadas. En el ovario, la expresión de la AMH se limita a las células de la granulosa de los folículos primarios, secundarios y antrales; los folículos preantrales y antrales pequeños son los principales productores. Los niveles de AMH persisten relativamente estables durante la infancia y la pubertad, y disminuyen progresivamente en la cuarta y quinta décadas de la vida hasta hacerse indetectables aproximadamente 5 años antes del último ciclo menstrual. Así, la determinación de AMH sérica es una herramienta útil para valorar la masa de células foliculares: los niveles bajos o indetectables de AMH reflejan una escasa o nula reserva folicular (por ejemplo: insuficiencia ovárica primaria congénita o adquirida), en tanto que los niveles elevados indican un exceso de folículos pequeños (por ejemplo: síndrome de ovario poliquístico y tumores de la granulosa). La determinación de la AMH se ha transformado en un marcador esencial en la evaluación de pacientes que recurren a técnicas de reproducción asistida, ya que permite estimar las probabilidades de éxito y también decidir el protocolo de estimulación por utilizar de modo de evitar el riesgo de una hiperestimulación ovárica.

**Palabras clave:** hormona antimülleriana, células de la granulosa, reserva folicular, insuficiencia ovárica primaria, síndrome de ovario poliquístico.

#### Abstract

*Anti-müllerian hormone (AMH) is synthesized by the fetal and prepubertal testis in high levels, and by the adult testis and the ovary in lower levels. In the*

*ovary, AMH expression is limited to granulosa cells of primary, secondary and antral follicles; preantral and small antral follicles are the main AMH source. In the female, serum AMH levels are relatively stable during childhood and puberty, and subsequently decrease in the fourth and fifth decades of life to become undetectable approximately 5 years prior to the last menstrual cycle. Serum AMH is a useful tool to assess the amount of granulosa cells present in the gonads: low or undetectable AMH indicates a poor or absent ovarian reserve (for instance, in primary ovarian insufficiency), whereas high AMH levels are indicative of excessive follicles (for instance, in the polycystic ovary syndrome and granulosa cell tumors). Serum AMH determination has thus become an essential marker in the assessment of patients undergoing assisted reproduction technology treatments, since it allows to estimate the success rate as well as to decide the most adequate stimulation protocol in order to avoid an ovary hyperstimulation syndrome.*

**Key words:** anti-müllerian hormone, granulosa cells, follicular reserve, primary ovarian insufficiency, polycystic ovary syndrome.

#### Introducción

La hormona antimülleriana (AMH), también conocida como sustancia inhibidora mülleriana (MIS), es una glicoproteína de la familia de los factores de transformación y crecimiento beta (TGFβ). Lleva dicho nombre por su acción fundamental en la diferenciación sexual fetal: secretada por las células de Sertoli del testículo, la AMH provoca la regresión de los conductos de Müller en las semanas 9 y 10 del desarrollo fetal (**FIGURA 1**). En su ausencia, tal como ocurre en el feto femenino o en algunas anomalías de la diferenciación sexual

en fetos XY, los conductos de Müller se desarrollan y forman las trompas de Falopio, el útero y el tercio superior de la vagina (1), según lo demostraron los pioneros experimentos de endocrinología fetal del científico francés Alfred Jost a mediados del siglo XX (2-3).

### En sus inicios la AMH era una hormona específica del testículo

Durante al menos cuatro décadas se pensó que la AMH era una hormona exclusivamente testicular. Su estudio se centró inicialmente en los efectos fisiológicos sobre los conductos de Müller y sus aspectos bioquímicos (4,5). Luego fueron los aspectos genéticos los que acapararon la atención de los investigadores: en 1986 se clonó el gen de la AMH (6,7) y algunos años después se demostró de que una mutación inactivante del gen *AMH* era responsable de la persistencia del útero y trompas en un varón (8), cuadro hoy conocido como síndrome de persistencia de los conductos de Müller (identificado más comúnmente por sus siglas en inglés, PMDS) (9).

Posteriormente, la AMH se ganó un lugar como marcador de la función testicular en el niño y el adolescente (10), ya que las células de Sertoli continúan secretando AMH durante toda la vida: en altas cantidades en la vida fetal y durante la infancia, y en cantidades menores luego de la pubertad. La producción de AMH

en el testículo fetal se inicia independientemente de las gonadotropinas, pero luego es moderadamente estimulada por la FSH y potentemente inhibida por la testosterona (10). La determinación de AMH en sangre es de gran utilidad en pacientes con anomalías de la diferenciación sexual, en niños con hipogonadismo primario o con hipogonadismo central (hipotálamo-hipofisario), en niños con pubertad precoz o con retraso puberal y en niños con gónadas no palpables, al buscarse la existencia de gónadas en posición abdominal (11).

### La AMH es también una hormona ovárica

A mediados de la década de 1980, el equipo de investigación francés conformado por discípulos de Jost, los Dres. Nathalie Josso y Bernard Vigier, demuestra que la AMH es también producida en el ovario por las células foliculares (o de la granulosa), que son las homólogas ováricas de las células de Sertoli del testículo (12).

En el ovario humano, la AMH es detectada recién a partir de la semana 23 de la vida fetal (13), cuando los conductos de Müller ya dejaron de ser sensibles a la AMH y formaron el útero y trompas. Los folículos primordiales no expresan AMH (FIGURA 2), que comienza a detectarse en las células foliculares de los folículos primarios; los folículos secundarios son

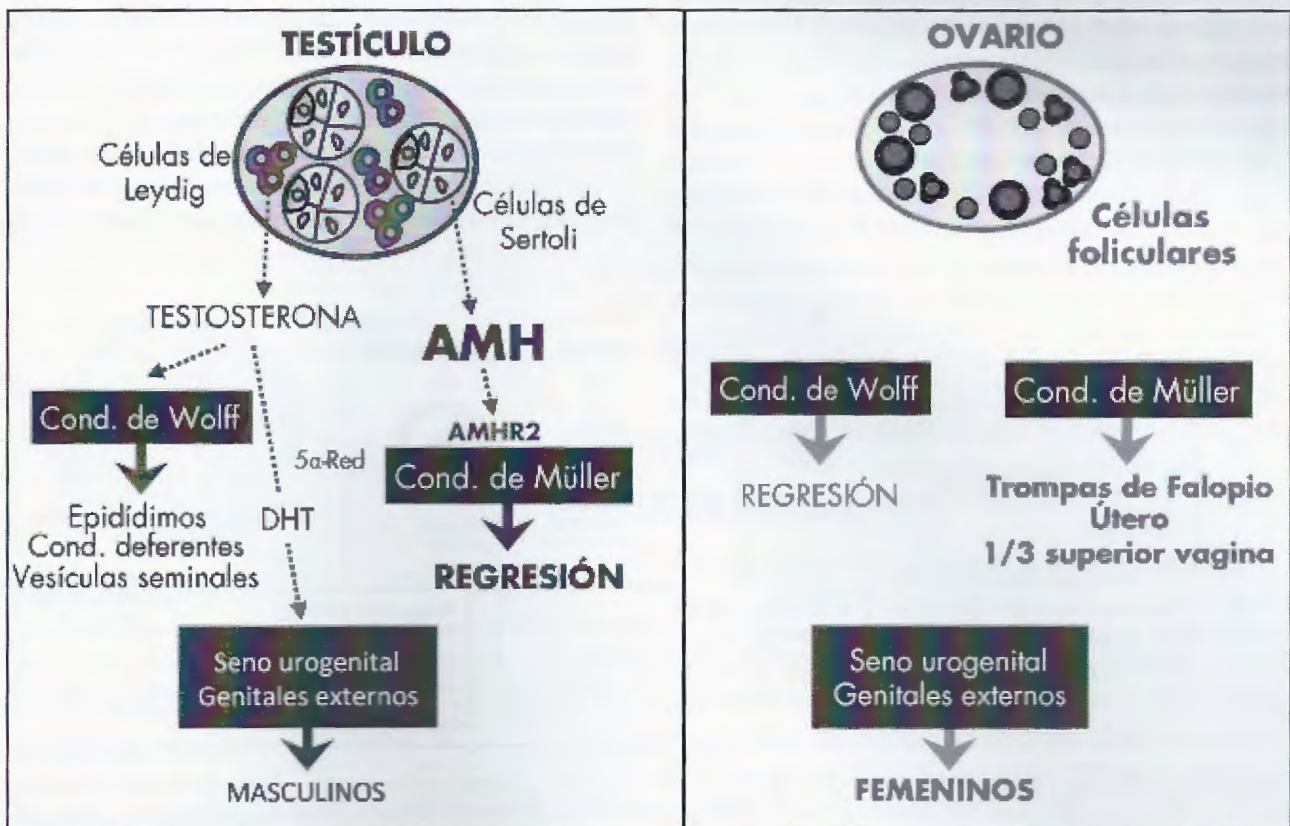
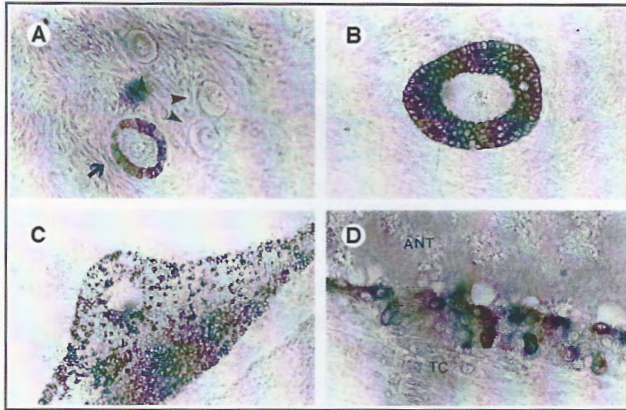


FIGURA 1. Control hormonal de la diferenciación sexual.





**FIGURA 2. Expresión de AMH en el ovario humano por inmunohistoquímica.** **A:** los folículos primordiales son negativos (flechas pequeñas), mientras que una positividad leve comienza a notarse en los folículos primarios (flecha). **B:** todas las células foliculares son intensamente positivas en folículos secundarios preantrales. **C y D:** células positivas y negativas se entremezclan en el *cumulus* y en las células que rodean el antro (ANT) de un folículo maduro. Las células tecales (TC) son negativas.

Reproducido con permiso de: Rey R, Sabourin JC, Venara M, Long WQ, Jaubert F, Zeller WP, Duvillard P, Chemes HE, Bidart JM. Anti-Müllerian hormone is a specific marker of Sertoli and granulosa-cell origin in gonadal tumors. *Human Pathology*. 2000;31:1202-1208. Copyright © 2000 by W.B. Saunders Company.

los mayores productores de AMH; luego, la expresión de AMH disminuye en los folículos preovulatorios, concentrándose sobre todo en el *cumulus* (13-15). La producción ovárica de AMH es mucho más baja que la del testículo. Las células germinales (ovogonias y ovocitos) y las células de folículos atróficos, del cuerpo lúteo y del intersticio ovárico no producen AMH.

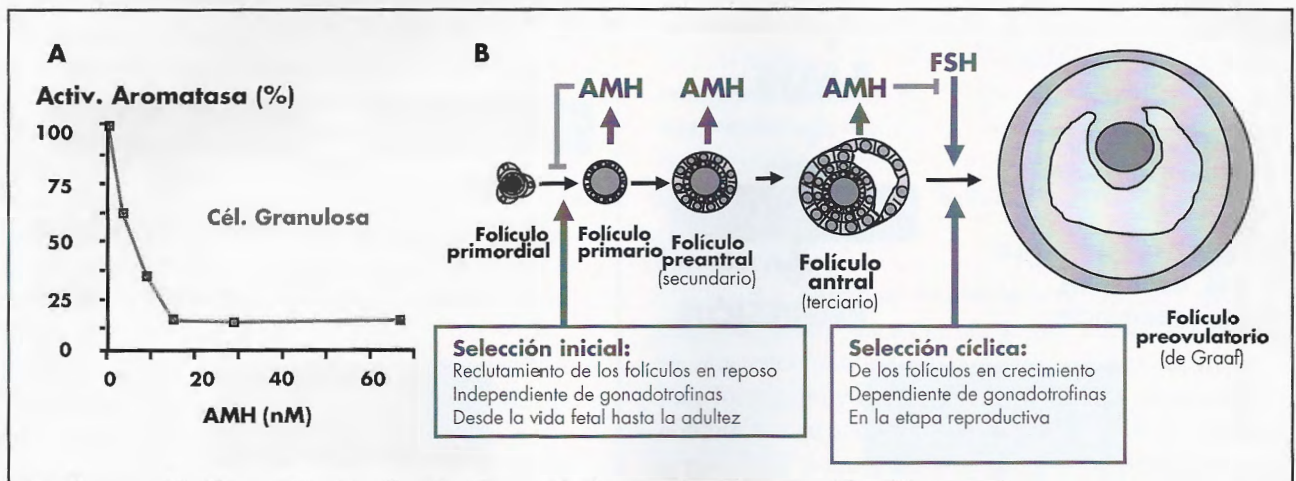
La expresión de AMH en las células foliculares está regulada por factores similares a los testiculares: la

FSH aumenta la producción de AMH en cada célula folicular (16,17), pero cuando las células maduran por el efecto continuado de las gonadotrofinas y esteroides, la producción de AMH cae, lo que explica la disminución en los niveles circulantes de AMH en los ciclos bajo tratamiento diario con FSH. El estradiol reprime la expresión de AMH en células de la granulosa que expresan más receptores de estrógenos  $\alpha$  que  $\beta$  (18).

Llamativamente, el receptor de AMH se expresa en el ovario en los mismos tipos celulares que la AMH (19,20), lo que sugirió que la AMH podía tener un rol en el control de la función ovárica. Estudios experimentales en diversos modelos animales han demostrado que la AMH modula negativamente tres procesos esenciales (**FIGURA 3**): 1) la producción de estrógenos al inhibir la actividad de la aromatasa en respuesta a la FSH (21); 2) el reclutamiento inicial de folículos primordiales independiente de gonadotrofinas (22); 3) el reclutamiento cíclico de folículos secundarios dependiente de FSH (22,23).

#### Métodos de determinación de AMH en fluidos humanos

Gracias al clonado del gen *AMH*, fue posible desarrollar importantes herramientas para el estudio de la fisiología y la fisiopatología gonadales. La obtención de AMH recombinante y de anticuerpos monoclonales específicos permitió el desarrollo de tres enzimoimmunoensayos del tipo ELISA en 1990. Dichos ensayos eran de uso limitado a los laboratorios que los desarrollaron en Francia (24), los Estados Unidos (25) y Australia (26). Por otra parte, estaban diseñados para detectar niveles relativamente elevados de AMH en sangre, como son los que se observan en el varón prepúber (1). En 1999, el grupo francés desarrolló un



**FIGURA 3. Actividad de la AMH en el ovario.** **A:** la AMH inhibe la actividad aromatasa de manera dosis-dependiente en las células foliculares (datos de Di Clemente y cols.(21)). **B:** la AMH producida por los folículos primarios, secundarios y terciarios inhibe el reclutamiento no cíclico de folículos primordiales independiente de gonadotrofinas y el reclutamiento cíclico dependiente de FSH (datos de Visser y cols. (22) y Durlinger y cols. (23)).

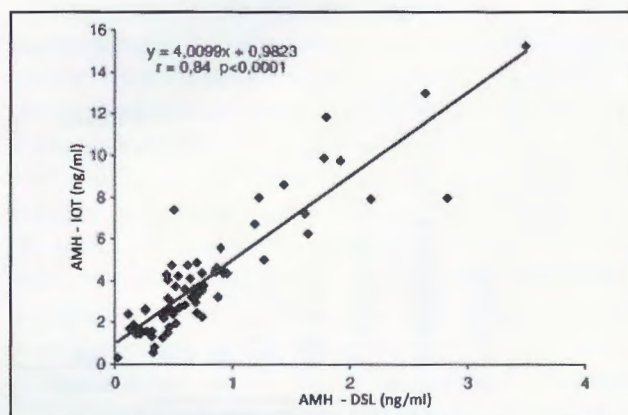


ensayo más sensible en colaboración con la empresa Immunotech, lo que permitió la comercialización y mayor difusión de dicho ELISA, así como su aplicación al estudio de los niveles circulantes de AMH en mujeres (27). La AMH puede dosarse en suero o plasma, en líquido folicular o en plasma seminal. Algunos años más tarde, la empresa DSL desarrolló otro ELISA para AMH (28). Durante años, ambos ensayos coexistieron y se generaron algunas confusiones: una por razones meramente comerciales, la otra por razones técnicas. La confusión entre los usuarios basada en razones comerciales se explica por el hecho de que la empresa Beckman-Coulter adquirió tanto Immunotech como DSL. Si bien en la mayoría de las publicaciones los autores mantuvieron la denominación Immunotech, IOT o Beckman-Coulter para un ensayo y DSL para el otro, en algunos casos la distinción puede no existir claramente. Un aspecto más delicado es el técnico: mientras que el ensayo Immunotech utilizó siempre AMH recombinante humana como estándar, el ensayo DSL no identificaba a su estándar. Así, varios autores detectaron diferencias importantes en los resultados de la AMH sérica, sobre todo en niveles bajos (29,30). Los valores reportados usando el ensayo DSL podían ser hasta 5 veces más bajos que los reportados con el ensayo Immunotech (FIGURA 4). Ello derivó en dos errores posibles: 1) diferencias de valores en una misma paciente cuando no se utilizaba el mismo ensayo en dos muestras de sangre sucesivas; 2) interpretación de que el ensayo DSL es más sensible.

Recientemente, Beckman-Coulter ha discontinuado la comercialización del kit DSL y, si bien continúa comercializando el kit Immunotech, desde 2009 se lo está reemplazando progresivamente por una versión de nueva generación conocida como AMH Gen II (31-32). Existe buena correlación entre el ELISA Gen II y los previos ( $R^2$  0.971 con Immunotech y 0.930 con DSL) (33). Sin embargo, puede ser necesario hacer algunas correcciones (33):

Conversión para valores de AMH <100 pmol/l o <14 ng/ml	
<b>AMH Gen II (pmol/l)</b>	= (AMH IOT pmol/l x 1,353) + 0,051 = (AMH DSL pmol/l x 1,223) - 1,270
<b>AMH Gen II (ng/ml)</b>	= (AMH IOT ng/ml x 1,353) + 0,007 = (AMH DSL ng/ml x 1,223) - 0,178

Conversión para valores de AMH >100 pmol/l o >14 ng/ml	
<b>AMH Gen II (pmol/l)</b>	= (AMH IOT pmol/l x 1,376) + 0,679 = (AMH DSL pmol/l x 1,330) - 4,174
<b>AMH Gen II (ng/ml)</b>	= (AMH IOT ng/ml x 1,376) + 0,095 = (AMH DSL ng/ml x 1,330) - 0,585



**FIGURA 4. Comparación de ensayos de AMH.** Análisis de regresión Deming de los ensayos de AMH Immunotech-Beckman Coulter (IOT) vs. DSL. Las mismas muestras fueron medidas con ambos ensayos. Nótese que el ensayo DSL da resultados mucho más bajos que el IOT.

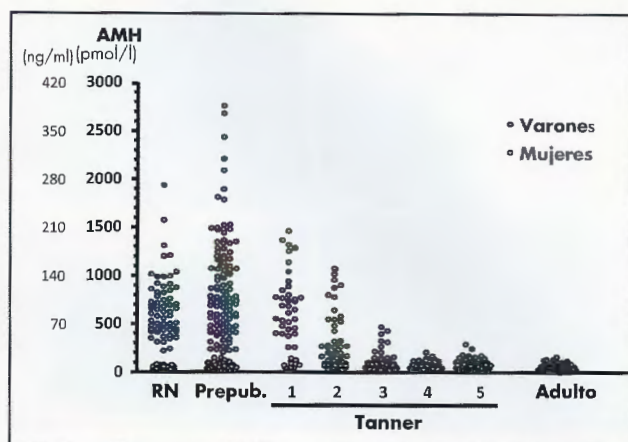
Reproducido con permiso de: Fréour T, Mirallié S, Bach-Ngohou K, Denis M, Barrière P, Masson D. Measurement of serum Anti-Müllerian Hormone by Beckman Coulter ELISA and DSL ELISA: Comparison and relevance in Assisted Reproduction Technology (ART). *Clinica Chimica Acta*. 2007;375:162-164. Copyright © 2006 Elsevier B.V.

Si bien los ensayos empleados para medir AMH parecen ser bastante confiables, existen cuidados recomendables en cuanto a la toma y conservación de la muestra (31): es conveniente centrifugar la muestra de sangre y separar el plasma o el suero y congelar de manera inmediata –a menos que el dosaje se haga en los 2-3 días siguientes– para evitar sobreestimaciones que pueden superar el 30% (34,35). Debe evitarse el congelamiento y descongelamiento repetido de las muestras (36,37). La conservación de muestras congeladas a -20 °C por más de 2 años también puede afectar los valores de manera muy significativa (37). La presencia de anticuerpos heterófilos, por ejemplo, en pacientes con enfermedades autoinmunes, puede provocar resultados falsamente elevados en la determinación de AMH sérica (38). Recientemente, se ha validado la utilidad de la cuantificación de AMH en gota de sangre seca en papel de filtro como método mínimamente invasivo para la evaluación de la reserva ovárica (39).

#### Niveles circulantes de AMH en la mujer normal

Los niveles séricos de AMH son aproximadamente 50 veces más bajos en la niña que en el niño antes de la pubertad (FIGURA 5). En el adulto, debido a la caída de los valores de AMH en el varón durante la pubertad, las diferencias entre los sexos son menores y hasta se superponen los rangos normales, aunque la media sigue siendo aproximadamente 2 veces mayor en el sexo masculino. A continuación describiremos las variaciones en los niveles circulantes de AMH en la mujer





**FIGURA 5. Niveles circulantes de AMH en varones y mujeres normales.** Valores de nuestro laboratorio, con el ensayo AMH EIA Immunotech-Beckman-Coulter. RN: recién nacidos (0-28 días de vida), prepuberales (niñas <8 años y niños <9 años), Tanner 1-5 (niñas >8 años y niños >9 años, clasificados según estadios del desarrollo puberal de Tanner (99,100)).

normal desde el nacimiento hasta la menopausia. Si bien los ensayos utilizados pueden variar –como ya hemos comentado en el punto anterior– no existen diferencias sustanciales en los parámetros poblacionales que suelen utilizarse como valores de referencia normales. Cabe destacar que habitualmente se informan los resultados en ng/ml o en pmol/l, siendo 1 ng/ml = 7,14 pmol/l (o 1 pmol/l = 0,14 ng/ml).

En la recién nacida, la AMH puede estar por debajo del nivel de detección (aproximadamente 2,5 pmol/l o 0,35 ng/ml) o ser detectable, llegando a valores medios en torno a 7 pmol/l (1 ng/ml) (37,40-42). Luego, los niveles circulantes aumentan a lo largo de los primeros meses de vida (37,40-43) y la infancia (37,42,44-46) para llegar en la pubertad a valores medios de aproxima-

damente 20-30 pmol/l (2,8-4,2 ng/ml) y comenzar a disminuir a partir de la tercera década de la vida (37,42,46-50). Los niveles de AMH disminuyen aproximadamente 1-2 pmol/l (0,16-0,32 ng/ml) por año (51).

El agotamiento folicular que ocurre con la menopausia se refleja en la negativización de los niveles circulantes de AMH (27,37,42,46-50,52,53): el último ciclo menstrual ocurre aproximadamente 5 años después del momento en que la AMH se hace indetectable en sangre (54,55). La AMH sérica junto con el recuento folicular por ecografía son mucho mejores predictores de la edad de la menopausia que la FSH. Así por ejemplo, mujeres con una AMH de 70 pmol/l (9,8 ng/ml) a los 20-22 años, 31 pmol/l (4,4 ng/ml) a los 30-32 años o 12 pmol/l (1,7 ng/ml) a los 40-42 años tendrán su menopausia entre los 47 y 60 años (mediana 55,3 años), mientras que mujeres con una AMH de 13 pmol/l (1,8 ng/ml) a los 20-22 años, 6 pmol/l (0,8 ng/ml) a los 30-32 años o 2,5 pmol/l (0,3 ng/ml) a los 40-42 años tendrán su menopausia entre los 45 y 56 años (mediana 51,9 años) (56).

Durante la edad reproductiva, la AMH no muestra cambios circadianos significativos (57); tampoco hay cambios clínicamente relevantes durante el ciclo menstrual espontáneo (58-60) y entre ciclos sucesivos (61). Las variaciones encontradas por algunos autores –que no siempre siguen un patrón definido durante el ciclo– son mínimas: menores a 3,5 pmol/l o 0,5 ng/ml en jóvenes y prácticamente imperceptibles en mujeres mayores de 37 años (62-65).

En nuestro laboratorio, hemos definido un rango de referencia usando el ensayo Immunotech-Beckman-Coulter (también llamado IOT) en niñas y mujeres aparentemente sanas, es decir, sin patología aguda o crónica que puedan afectar al sistema endocrino o reproductivo (**TABLA I**).

**TABLA I.** Valores de AMH (mediana = percentilo 50 y rango = percentilos 3 y 97) en niñas y mujeres normales, obtenidos con el ensayo AMH EIA, Immunotech-Beckman-Coulter.

	n	AMH (pmol/l)		AMH (ng/ml)	
		Mediana	p3-p97	Mediana	p3-p97
0-30 días	41	5,3	<2,5-23	0,75	<0,35-3,26
1-11 meses	6	9,7	3,8-76	1,35	0,53-10,59
1-7 años	50	20,1	7,3-49	2,81	1,03-6,86
8-17 años: M1	13	32,9	16-62	4,61	2,19-8,69
M2	64	19,8	3,4-54	2,77	0,47-7,62
M3	43	16,1	6,5-68	2,25	0,91-9,56
M4	64	15,2	4,9-57	2,13	0,69-7,93
M5	52	16,4	3,1-53	2,30	0,44-7,43
18-29 años	60	16,4	5,6-55	2,30	0,78-7,68
30-37 años	27	12,7	3,4-33	1,78	0,48-4,57
38-45 años	18	9,1	<2,5-34	1,27	<0,35-4,78

M1 a M5: estadios del desarrollo mamario según Tanner (99).



### Niveles de AMH como marcadores de la masa de células foliculares del ovario

Dado que la AMH en la mujer es producida exclusivamente por las células de los folículos ováricos, la utilidad clínica de su medición se relaciona con las patologías que tienen una disminución o un aumento de la masa de células foliculares.

Con el entendimiento de que el número de folículos primordiales que tiene el ovario es finito y que se va agotando progresivamente con la edad, pero que dicho proceso no ocurre con la misma dinámica en todas las mujeres, queda claro que usar la edad para predecir la reserva ovárica no es adecuado desde un punto de vista individual. Así han surgido diferentes determinaciones o pruebas propuestas como predictoras de la reserva ovárica. Entre ellos, la AMH sérica ha demostrado ser, junto con el recuento folicular por ecografía, uno de los mejores marcadores del número de folículos ováricos. Si bien —como ya explicamos— la AMH no es producida por los folículos primordiales, sino por los folículos en crecimiento, los niveles séricos de AMH reflejan de manera indirecta con notable precisión la masa de folículos primordiales, según lo demuestra un estudio realizado con controles histológicos (66).

### AMH en el hipogonadismo

El hipogonadismo, caracterizado por la falla en la capacidad de las gónadas de producir hormonas y/o gametas, puede ser primario o secundario a una deficiencia hipotálamo-hipofisaria.

#### *AMH en el hipogonadismo central o hipotálamo-hipofisario*

Como ya hemos visto, la foliculogénesis ovárica tiene una fase de reclutamiento independiente de las gonadotrofinas, en la cual los folículos primordiales son reclutados para ingresar al *pool* de folículos en crecimiento: folículos primarios y secundarios hasta antrales pequeños (aproximadamente 2 mm de diámetro). Este proceso tiene lugar durante toda la vida, desde la etapa fetal hasta la menopausia. Al iniciarse la pubertad, los folículos antrales pequeños son reclutados cíclicamente para madurar, uno de los cuales será ovulado en cada ciclo. Este proceso es dependiente de las gonadotrofinas. La deficiencia hipotálamo-hipofisaria no afecta la primera fase de la foliculogénesis, por lo cual la producción de AMH suele ser normal (67-69).

#### *AMH en el hipogonadismo primario o insuficiencia ovárica primaria*

La insuficiencia ovárica primaria ha sido considerada con varias denominaciones, muchas de ellas inespecíficas, es decir, que incluían patología ovárica variada, como por ejemplo falla ovárica prematura, falla

ovárica primaria, etc. Incluso la definición más utilizada actualmente (“tríada constituida por: amenorrea de al menos 4 meses, deficiencia de esteroides sexuales y 2 determinaciones de la concentración sérica de FSH >40 UI/L, por lo menos con 1 mes de intervalo, en una mujer <40 años”, que excluye a la menopausia en edad normal por ser un fenómeno fisiológico) también adolece de defectos por ser sólo aplicable a la mujer adulta en edad reproductiva. De hecho: 1) la insuficiencia ovárica primaria puede presentarse en niñas prepuberales en las que el criterio de amenorrea es inaplicable siempre y el de elevación de FSH es inaplicable en un porcentaje (70); 2) la menopausia es una clara insuficiencia ovárica primaria desde un punto de vista fisiopatológico, aunque ocurra en mujeres mayores de 40 años.

La insuficiencia ovárica primaria puede ser congénita o adquirida. Las formas **congénitas** pueden deberse a anomalías en la diferenciación ovárica, comúnmente denominadas disgenesias ováricas o **gonadales** (por ejemplo, síndrome de Turner y mutaciones en *BMP15*), a la degeneración acelerada de los folículos ováricos (por ejemplo, galactosemia por mutaciones en *GALT*), a la imposibilidad de los folículos de progresar normalmente en el proceso de foliculogénesis (por ejemplo, resistencia a la FSH por mutaciones en su receptor y síndrome de blefarofimosis-ptosis-epicantus inversus (BPES) tipo I por mutaciones en *FOXL2*) o a la imposibilidad del folículo de sintetizar estrógenos (por ejemplo, deficiencia de aromataza por mutaciones en *CYP19A1*).

En las disgenesias gonadales u ováricas, los niveles de AMH son indicadores de la cantidad de folículos existentes: si la AMH es indetectable, indica ausencia de folículos y se asocia a la ausencia de desarrollo puberal espontáneo en la mayoría de las pacientes con síndrome de Turner 45,X (42). En cambio, la existencia de niveles detectables de AMH es de buen pronóstico en cuanto al desarrollo puberal espontáneo y es más frecuente en pacientes con síndrome de Turner asociados a mosaicismos (45,X/46,XX u otros); sin embargo, a largo plazo todas estas pacientes han desarrollado una insuficiencia ovárica prematura (42).

En los casos de destrucción del tejido ovárico, como por ejemplo la galactosemia, la AMH está disminuida desde etapas tempranas de la vida, lo que refleja el daño del tejido gonadal (71). En los casos en que la foliculogénesis está detenida en la etapa de folículo primario o secundario (conocidos como síndrome de ovario resistente o ROS), por ejemplo, en el BPES o en la resistencia a la FSH, no existen datos sobre los niveles de AMH si bien podrían esperarse valores normales.

La insuficiencia ovárica primaria adquirida en la vida posnatal puede deberse a la acción de factores endógenos al individuo, como son la ooforitis autoinmune,



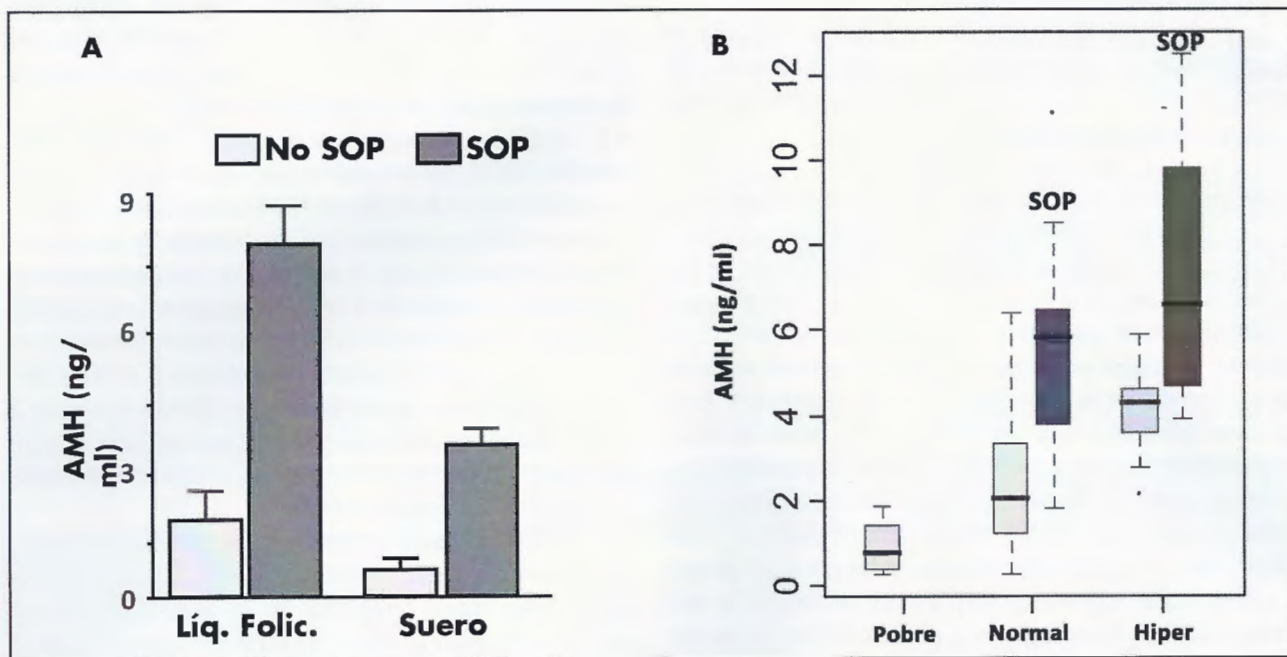
o a factores exógenos, como la radioterapia, la quimioterapia, la ooforitis infecciosas, etc. En las ooforitis autoinmunes, dado que la infiltración linfocitaria destruye inicialmente la teca pero preserva las células foliculares, los niveles de AMH pueden mantenerse en niveles normales durante muchos años aún en presencia de falla ovárica. La caída de la AMH es indicio de la destrucción progresiva del parénquima cuando comienzan a afectarse los folículos pequeños (72). Se ha observado una caída de la AMH en pacientes que reciben tratamiento con ciclofosfamida para el lupus eritematoso sistémico. El uso de análogos de GnRH como protectores ováricos podría ser beneficioso según datos que muestran valores de AMH superiores en mujeres que recibieron el análogo concomitantemente con la ciclofosfamida (73).

Las terapias oncológicas (quimioterapia, radioterapia abdominopelviana) pueden afectar al ovario de manera temporaria o permanente de acuerdo con el esquema utilizado (74). En niñas, adolescentes y mujeres adultas, el tratamiento oncológico suele provocar una disfunción ovárica en forma aguda que se refleja en la caída de los niveles de AMH dentro del primer mes de tratamiento (75-79). Los niveles de AMH pretratamiento son buenos predictores pronósticos: la recuperación de los ciclos menstruales fue más frecuente en pacien-

tes con AMH más alta prequimioterapia (77). La persistencia de AMH disminuida indica daño ovárico no reversible (78-80). El tratamiento oncológico en edad pediátrica puede asociarse con una recuperación de la actividad ovárica en la pubertad; sin embargo, la AMH más baja en las pacientes tratadas se correlaciona con un volumen ovárico disminuido, lo que refleja una reserva folicular disminuida (81). Se ha recomendado la preservación de tejido ovárico antes de realizar el tratamiento oncológico: la reaparición de valores detectables de AMH en pacientes que recibieron posteriormente el autotrasplante del tejido criopreservado puede ser un buen predictor para el intento de fecundación asistida (82). Sin embargo, debe notarse que si bien pudo observarse la reaparición de los ciclos menstruales en muchos casos, los valores de AMH persistieron por debajo de los niveles normales, lo que indica que la reserva folicular que resistió la criopreservación fue baja (83).

#### AMH en pacientes con exceso de células foliculares ováricas

En el otro extremo del espectro, se encuentran los casos de aumento del número de células foliculares, como el síndrome de ovario poliquístico y los tumores de células de la granulosa.



**FIGURA 6. AMH en el síndrome de ovario poliquístico (SOP).** A: los niveles de AMH son más altos tanto en líquido folicular como en suero de mujeres con SOP. B: niveles de AMH circulantes en mujeres con infertilidad, sometidas a estimulación ovárica. Respuesta pobre, normal o hiperestimulación.

A: reproducido con modificaciones, con permiso de: Fallat ME, Siow Y, Marra M, Cook C, Carrillo A. Müllerian inhibiting substance in follicular fluid and serum: a comparison of patients with tubal factor infertility, polycystic ovary syndrome, and endometriosis. *Fertil Steril.* 1997;67:962-965. Copyright © 1997 American Society for Reproductive Medicine, publicado por Elsevier Inc. B: Reproducido con permiso de: Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, Laing I. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2009;92:1586-1593. Copyright © 2009 American Society for Reproductive Medicine, publicado por Elsevier Inc.

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) genera controversias desde su definición, y no es el objetivo de esta revisión discutir dichas controversias. Quizás lo más práctico sea entender que la AMH está aumentada cuando se incrementa el número de folículos pequeños (**FIGURA 6**), es decir, en la variante de SOP con morfología de ovario poliquístico según los criterios de Rotterdam. Tan significativa es la correlación entre los niveles de AMH y los hallazgos ecográficos que algunos autores han propuesto usar a la AMH como criterio diagnóstico de SOP (84,85). En estos casos, la AMH se correlaciona positivamente con los andrógenos y negativamente con los estrógenos (86-88). La AMH puede encontrarse elevada ya desde la adolescencia en pacientes con SOP (89), e incluso se han observado valores elevados en hijas de mujeres con SOP desde edades muy tempranas de la vida posnatal (43,90), lo que sugiere un desarrollo folicular alterado en la infancia con una masa folicular aumentada que persistente en pubertad.

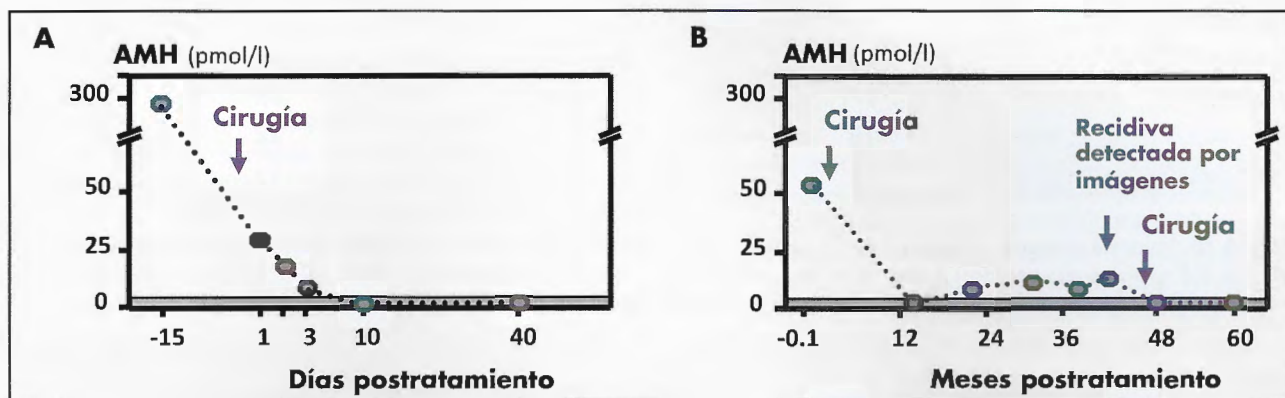
Dado que —como ya hemos dicho— la AMH inhibe la aromatasa (21) y la selección folicular dependiente de FSH (23), algunos autores han sugerido que el aumento de AMH podría ser un componente de la patogenia del SOP en hijas de mujeres con SOP o hiperandrogénicas: la exposición prenatal a andrógenos sería responsable del aumento de folículos pequeños (son los que producen AMH); este aumento de la AMH inhibiría la aromatasa con el consecuente aumento de los andrógenos e inhibiría también la selección folicular por FSH, llevando así a la anovulación (91). En cambio, es interesante notar que la AMH no aumenta en otras situaciones de hiperandrogenismo asociadas con un aumento en el número de folículos de mayor tamaño, como es el caso de las adolescentes y adultas con diabetes mellitus tipo 1 (92-94).

Los tumores de células de la granulosa del ova-

rio son tumores relativamente raros y de buen pronóstico inicial. Sin embargo, se caracterizan por ser muy recidivantes, con recaídas que se observan hasta 10 o 15 años luego del tratamiento del tumor inicial. De allí surge la importancia de tener un buen marcador de seguimiento de la enfermedad. La AMH es un marcador sensible y específico para estos tumores (15,27,52). La AMH se encuentra elevada en los tumores de células de la granulosa y se hace indetectable al cabo de 3 a 6 días luego de la ooforectomía bilateral exitosa (**FIGURA 7A**). Si los niveles de AMH no se negativizan, indican enfermedad persistente. Por otra parte, en pacientes en las que la AMH se negativizó, la reaparición de valores detectables son indicativas de recidiva aún 12 a 18 meses antes de que ésta se haga evidenciable en estudios por imágenes (**FIGURA 7B**), lo que da cuenta de la utilidad del seguimiento periódico de estas pacientes con niveles séricos de AMH.

#### **AMH en pacientes pasibles de tratamientos de reproducción asistida (ART)**

Dada la capacidad de la AMH de reflejar la reserva folicular, desde hace 10 años se ha comenzado a utilizar el dosaje de AMH en la evaluación de mujeres que consultan por infertilidad. Una exhaustiva revisión de la extensa literatura existente al respecto (95) y un metanálisis reciente (96) indican que la AMH sérica es un excelente predictor de la respuesta ovárica cuantitativa en ART, mientras que su capacidad predictiva de la respuesta cualitativa es controvertida. En efecto, estas revisiones indican que los niveles séricos de AMH valorados en cualquier momento del ciclo son superiores en la predicción del número de ovocitos recuperados con respecto a otras variables como la edad, el volumen ovárico y los niveles de FSH, estradiol e inhibina B en día 3



**FIGURA 7. Niveles de AMH circulantes en pacientes con tumores de células de la granulosa del ovario. A:** los niveles de AMH se negativizaron en la primera semana luego de la ooforectomía bilateral. **B:** los niveles de AMH se negativizaron luego de la ooforectomía bilateral; una recidiva se detectó por imágenes 40 meses más tarde. El estudio retrospectivo de la AMH en muestras de sangre guardadas detectó un aumento precoz —lo que indica la existencia de la recidiva— a los 22 meses, es decir 18 meses antes que las imágenes. Datos obtenidos de Long y cols. (27).



del ciclo. La AMH alcanza un valor predictivo similar al del recuento folicular por ecografía. Dado que la AMH brinda información tanto de una baja como de una elevada reserva folicular (**FIGURA 6**), los niveles de AMH pueden ser utilizados para predecir qué paciente puede estar en riesgo de desarrollar un síndrome de hiperestimulación ovárica (97), adecuándose así la decisión de realizar o no la estimulación y con qué esquema.

En cambio, cuando se analiza la tasa de nacidos vivos en relación con los niveles basales de AMH en pacientes sometidas a ART, la *performance* es mucho menor, no permitiendo predecir si habrá o no embarazo. Sólo unos pocos trabajos pudieron identificar pacientes con mayor o menor probabilidades de embarazo luego de la fecundación in vitro (95).

La mayoría de estos trabajos han reportado sus resultados indicando si existe o no correlación significativa entre la AMH y 2 o más variables (por ejemplo, n° de ovocitos recuperados, tasa de embarazo, etc.) o bien han utilizado un solo punto de corte para evaluar el valor predictivo de la AMH sérica, lo cual limita su aplicación clínica. En un estudio observacional analítico de 145 parejas realizado recientemente en el Centro Médico Sere-mas, analizamos el valor de diferentes niveles séricos de AMH medidos antes de realizar procedimientos de ART para predecir el riesgo de cancelación del ciclo de estimulación, las probabilidades de buena respuesta a la estimulación, la calidad ovocitaria y la tasa de embarazo (98).

El riesgo de cancelación del ciclo en pacientes de 25 a 37 años fue del 13% cuando la AMH fue  $\geq 15$

pmol/l (2,10 ng/ml) y se incrementó progresivamente hasta el 40% con AMH  $\leq 3$  pmol/l (0,42 ng/ml). La cancelación del ciclo fue necesaria en aproximadamente 2/3 de las pacientes independientemente de los niveles de FSH previos. Sin embargo, en mujeres con mejores valores de AMH el riesgo de cancelación del ciclo fue menor si la FSH era normal. Todos los valores aumentaron en mujeres mayores de 38 años (**TABLAS II Y III**).

La tasa de buena respuesta a la estimulación, considerada como la obtención de al menos 5 ovocitos en la aspiración, fue prácticamente nula en pacientes con AMH  $\leq 3$  pmol/l (0,42 ng/ml) y se incrementó progresivamente hasta el 73% en pacientes con AMH  $\geq 15$  pmol/l (2,10 ng/ml) y FSH normal. Estas tasas se vieron afectadas por los niveles de FSH antes del procedimiento y por la edad (**TABLAS II Y III**).

Si bien no hubo correlación significativa entre los niveles de AMH y la mayoría de las variables utilizadas para analizar calidad ovocitaria (singamia, clivaje a las 48 horas, embriones multinucleados, implantación), la tasa de embarazo clínico se incrementó moderada pero significativamente (**TABLAS II Y III**).

Estos resultados demuestran la utilidad clínica práctica de la medición de AMH circulante en pacientes individuales susceptible de realizarse procedimientos de ART esencialmente con el objetivo de predecir el riesgo de cancelación del ciclo y las probabilidades de buena respuesta a la estimulación ovárica. Fue interesante ver que la AMH tiene mejor valor predictivo que la FSH y que el recuento folicular por ecografía en pacientes ma-

**TABLA II.** Valor de diferentes niveles de AMH circulante para predecir cancelación del ciclo, buena respuesta a la estimulación ovárica ( $\geq 5$  ovocitos recuperados) y tasa de embarazo clínico en 145 mujeres sometidas a ICSI, de acuerdo con la edad. Datos obtenidos de Brugo Olmedo y cols. (98).

	Ciclos cancelados (%)		Buena respuesta (%)		Tasa de embarazo clínico (%)	
	25-37 años	38-45 años	25-37 años	38-45 años	25-37 años	38-45 años
$\leq 3$ pmol/l (0,42 ng/ml)	40	83	4	0	33	25
6 pmol/l (0,84 ng/ml)	25	73	33	9	35	27
9 pmol/l (1,26 ng/ml)	17	44	58	28	38	26
12 pmol/l (1,68 ng/ml)	18	40	62	30	44	31
$\geq 15$ pmol/l (2,10 ng/ml)	13	38	73	38	32	42

**TABLA III.** Valor de diferentes niveles de AMH circulante para predecir cancelación del ciclo, buena respuesta a la estimulación ovárica ( $\geq 5$  ovocitos recuperados) y tasa de embarazo clínico en 145 mujeres sometidas a ICSI, de acuerdo con el valor de FSH normal ( $< 10$  UI/l) o alta ( $> 10$  UI/l). Datos obtenidos de Brugo Olmedo y cols. (98).

	Ciclos cancelados (%)		Buena respuesta (%)		Tasa de embarazo clínico (%)	
	FSH Normal	FSH Alta	FSH Normal	FSH Alta	FSH Normal	FSH Alta
$\leq 3$ pmol/l (0,42 ng/ml)	67	68	4	0	33	40
6 pmol/l (0,84 ng/ml)	36	58	40	8	35	38
9 pmol/l (1,26 ng/ml)	19	44	64	19	38	50
12 pmol/l (1,68 ng/ml)	18	39	63	22	44	55
$\geq 15$ pmol/l (2,10 ng/ml)	14	33	72	42	32	80



yores de 38 años. Sin embargo, deben interpretarse estos resultados con cautela, ya que por el diseño del estudio no puede recomendarse taxativamente que el tratamiento para la infertilidad deba ser interrumpido en caso de hallarse niveles bajos de AMH.

### Conclusiones

Desde hace más de 30 años se conoce que la AMH es una hormona producida no sólo por el testículo, sino también por el ovario, esencialmente por sus folículos pequeños. En la última década, el uso de la AMH se ha afianzado como marcador clínico de la reserva folicular ovárica y puede diagnosticarse con alta confiabilidad la falla ovárica primaria de diversas patologías congénitas y adquiridas, así como el exceso de células foliculares que caracterizan a los tumores de la granulosa del ovario y al síndrome de ovario poliquístico, particularmente la variante con morfología poliquística. Finalmente, la determinación de AMH –que puede realizarse en cualquier momento del ciclo– se ha transformado en un marcador de suma utilidad pronóstica en pacientes susceptibles de realizar tratamientos de reproducción asistida.

**Declaración de conflictos de interés:** los Dres. Rey y Bedecarrás perciben incentivos del CONICET por el desarrollo de un servicio tecnológico de alto nivel (STAN) por el dosaje de AMH.

### Referencias

1. Josso N, Picard JY, Rey R, di Clemente N. Testicular Anti-Müllerian Hormone: History, Genetics, Regulation and Clinical Applications. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006;3:347-358.
2. Jost A. Problems of fetal endocrinology: the gonadal and hypophyseal hormones. *Recent Prog Horm Res.* 1953;8:379-418.
3. Josso N. Professor Alfred Jost: the builder of modern sex differentiation. *Sex Dev.* 2008;2:55-63.
4. Tran D, Meusy-Dessolle N, Josso N. Anti-Müllerian hormone is a functional marker of foetal Sertoli cells. *Nature.* 1977;269:411-412.
5. Picard JY, Tran D, Josso N. Biosynthesis of labelled anti-Müllerian hormone by fetal testes: evidence for the glycoprotein nature of the hormone and for its disulfide-bonded structure. *Mol Cell Endocrinol.* 1978;12:17-30.
6. Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C, Tizard R, Farber NM, Cheung A, Ninfa EG, Frey AZ, Gash DJ, Chow EP. Isolation of the bovine and human genes for Müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. *Cell.* 1986;45:685-698.
7. Picard JY, Benarous R, Guerrier D, Josso N, Kahn A. Cloning and expression of cDNA for anti-Müllerian hormone. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986;83:5464-5468.
8. Knebelmann B, Boussin L, Guerrier D, Legeai L, Kahn A, Josso N, Picard JY. Anti-Müllerian hormone Bruxelles: a nonsense mutation associated with the persistent Müllerian duct syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88:3767-3771.
9. Josso N, Belville C, di Clemente N, Picard JY. AMH and AMH receptor defects in persistent Müllerian duct syndrome. *Hum Reprod Update.* 2005;11:351-356.
10. Grinspon RP, Rey RA. Anti-müllerian hormone and Sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. *Horm Res Paediatr.* 2010;73:81-92.
11. Rey RA, Grinspon RP, Gottlieb S, Pasqualini T, Knoblovits P, Aszpis S, Pacenza N, Stewart-Usher J, Bergadá I, Campo SM. Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach. *Andrology.* 2013;1:3-16.
12. Vigier B, Picard JY, Tran D, Legeai L, Josso N. Production of anti-Müllerian hormone: another homology between Sertoli and granulosa cells. *Endocrinology.* 1984;114:1315-1320.
13. Kuiri-Hanninen T, Kallio S, Seuri R, Tyrvaäinen E, Liakka A, Tapanainen J, Sankilampi U, Dunkel L. Postnatal Developmental Changes in the Pituitary-Ovarian Axis in Preterm and Term Infant Girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3432-3439.
14. Rajpert-De Meyts E, Jørgensen N, Græm N, Müller J, Cate RL, Skakkebaek NE. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3836-3844.
15. Rey R, Sabourin JC, Venara M, Long WQ, Jaubert F, Zeller WP, Duvillard P, Chemes H, Bidart JM. Anti-Müllerian hormone is a specific marker of Sertoli- and granulosa-cell origin in gonadal tumors. *Hum Pathol.* 2000;31:1202-1208.
16. Taieb J, Grynberg M, Pierre A, Arouche N, Massart P, Belville C, Hesters L, Frydman R, Catteau-Jonard S, Fanchin R, Picard JY, Josso N, Rey RA, di Clemente N. Follicle stimulating hormone and its second messenger cyclic adenosine 5'-monophosphate stimulate the transcription of human anti-Müllerian hormone in cultured granulosa cells. *Mol Endocrinol.* 2011;25:645-655.
17. Hagen CP, Sørensen K, Anderson RA, Juul A. Serum levels of antimüllerian hormone in early maturing girls before, during, and after suppression with GnRH agonist. *Fertil Steril.* 2012;98:1326-1330.
18. Grynberg M, Pierre A, Rey RA, Leclerc A, Arouche N, Hesters L, Catteau-Jonard S, Frydman R, Picard JY, Fanchin R, Veitia R, di Clemente N, Taieb J. Differential regulation of ovarian anti-Müllerian hormone (AMH) by estradiol through alpha and beta estrogen receptors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E1649-E1657.
19. di Clemente N, Wilson C, Faure E, Boussin L, Carmillo P, Tizard R, Picard JY, Vigier B, Josso N, Cate R. Cloning, expression, and alternative splicing of the receptor for anti-Müllerian hormone. *Mol Endocrinol.* 1994;8:1006-1020.
20. Baarends WM, Hoogerbrugge JW, Post M, Visser JA, de Rooij DG, Parvinen M, Themmen AP, Grootegoed JA. Anti-müllerian hormone and anti-müllerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression during postnatal testis development and in the adult testis of the rat. *Endocrinology.* 1995;136:5614-5622.



21. di Clemente N, Ghaffari S, Pepinsky RB, Pieau C, Josso N, Cate RL, Vigier B. A quantitative and interspecific test for biological activity of anti-Müllerian hormone: the fetal ovary aromatase assay. *Development*. 1992;114:721-727.
22. Visser JA, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Mol Cell Endocrinol*. 2005;234:81-86.
23. Durlinger AL, Visser JA, Themmen AP. Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reproduction*. 2002;124:601-609.
24. Josso N, Legeai L, Forest MG, Chaussain JL, Brauner R. An enzyme linked immunoassay for anti-Müllerian hormone: a new tool for the evaluation of testicular function in infants and children. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:23-27.
25. Hudson PL, Douglas I, Donahoe PK, Cate RL, Epstein J, Pepinsky RB, MacLaughlin DT. An immunoassay to detect human müllerian inhibiting substance in males and females during normal development. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:16-22.
26. Baker ML, Metcalfe SA, Hutson JM. Serum levels of müllerian inhibiting substance in boys from birth to 18 years, as determined by enzyme immunoassay. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:11-15.
27. Long WQ, Ranchin V, Pautier P, Belville C, Denizot P, Cailla H, Lhommé C, Picard JY, Bidart JM, Rey R. Detection of minimal levels of serum anti-Müllerian hormone during follow-up of patients with ovarian granulosa cell tumor by means of a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:540-544.
28. Greb RR, Grieshaber K, Gromoll J, Sonntag B, Nieschlag E, Kiesel L, Simoni M. A Common Single Nucleotide Polymorphism in Exon 10 of the Human Follicle Stimulating Hormone Receptor Is a Major Determinant of Length and Hormonal Dynamics of the Menstrual Cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4866-4872.
29. Fréour T, Mirallié S, Bach-Ngohou K, Denis M, Barrière P, Masson D. Measurement of serum Anti-Müllerian Hormone by Beckman Coulter ELISA and DSL ELISA: Comparison and relevance in Assisted Reproduction Technology (ART). *Clin Chim Acta*. 2007;375:162-164.
30. Streuli I, Fraisse T, Chapron C, Bijaoui G, Bischof P, de Ziegler D. Clinical uses of anti-Müllerian hormone assays: pitfalls and promises. *Fertil Steril*. 2009;91:226-230.
31. Kumar A, Kalra B, Patel A, McDavid L, Roudebush WE. Development of a second generation anti-Müllerian hormone (AMH) ELISA. *J Immunol Methods*. 2010;362:51-59.
32. Wallace AM, Faye SA, Fleming R, Nelson SM. A multi-centre evaluation of the new Beckman Coulter anti-Müllerian hormone immunoassay (AMH Gen II). *Ann Clin Biochem*. 2011;48:370-373.
33. Li HW, Ng EH, Wong BP, Anderson RA, Ho PC, Yeung WS. Correlation between three assay systems for anti-Müllerian hormone (AMH) determination. *J Assist Reprod Genet*. 2012;29:1443-1446.
34. Rustamov O, Smith A, Roberts SA, Yates AP, Fitzgerald C, Krishnan M, Nardo LG, Pemberton PW. Anti-Müllerian hormone: poor assay reproducibility in a large cohort of subjects suggests sample instability. *Hum Reprod*. 2012;10:3085-3091.
35. Fleming R, Fairbairn C, Blaney C, Lucas D, Gaudoin M. Stability of AMH measurement in blood and avoidance of proteolytic changes. *Reprod Biomed Online*. 2013;26:130-132.
36. Rey R, Lordereau-Richard I, Carel JC, Barbet P, Cate RL, Roger M, Chaussain JL, Josso N. Anti-müllerian hormone and testosterone serum levels are inversely related during normal and precocious pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:1220-1226.
37. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, Silverman B, Crist GB, Best S, Hasegawa Y, Noto RA, Schoenfeld D, MacLaughlin DT. Müllerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:571-576.
38. Cappy H, Pigny P, Leroy-Billiard M, Dewailly D, Cateau-Jonard S. Falsely elevated serum antimüllerian hormone level in a context of heterophilic interference. *Fertil Steril*. 2013;99:1729-1732.
39. McDade TW, Woodruff TK, Huang YY, Funk WE, Prewitt M, Kondapalli L, Gracia CR. Quantification of anti-Müllerian hormone (AMH) in dried blood spots: validation of a minimally invasive method for assessing ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2012;27:2503-2508.
40. Guibourdenche J, Lucidarme N, Chevenne D, Rigal O, Nicolas M, Luton D, Leger J, Porquet D, Noel M. Anti-Müllerian hormone levels in serum from human fetuses and children: pattern and clinical interest. *Mol Cell Endocrinol*. 2003;211:55-63.
41. Bergadá I, Milani C, Bedecarrás P, Andreone L, Ropelato MG, Gottlieb S, Bergadá C, Campo S, Rey RA. Time Course of the Serum Gonadotropin Surge, Inhibins, and Anti-Müllerian Hormone in Normal Newborn Males during the First Month of Life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4092-4098.
42. Hagen CP, Aksglæde L, Sorensen K, Main KM, Boas M, Cleemann L, Holm K, Gravholt CH, Andersson AM, Pedersen AT, Petersen JH, Linneberg A, Kjaergaard S, Juul A. Serum levels of anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:5003-5010.
43. Sir-Petermann T, Codner E, Maliqueo M, Echiburú B, Hitschfeld C, Crisosto N, Pérez-Bravo F, Recabarren SE, Cassorla F. Increased Anti-Müllerian Hormone Serum Concentrations in Prepubertal Daughters of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3105-3109.
44. Hagen CP, Aksglæde L, Sorensen K, Mouritsen A, Andersson AM, Petersen Jr H, Main KM, Juul A. Individual serum levels of anti-Müllerian hormone in healthy girls persist through childhood and adolescence: a longitudinal cohort study. *Hum Reprod*. 2012;27:861-866.
45. Hernandez MI, Martinez-Aguayo A, Cavada G, Pena V, Trejo L, Avila A, Salazar T, Asenjo S, Iñiguez G, Rey R, Mericq V. Accelerated early pubertal progression, ovarian morphology, and ovarian function in prospectively followed low birth weight (LBW) girls. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;in press:1-8.



46. Lie FS, Visser JA, Welt CK, de Rijke YB, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Roes EM, Peters WH, Hokken-Koelega AC, Fauser BC, Themmen AP, de Jong FH, Schipper I, Laven JS. Serum anti-müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:4650-4655.
47. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril.* 2002;77:357-362.
48. Laven JSE, Mulders AGMG, Visser JA, Themmen AP, de Jong FH, Fauser BCJM. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:318-323.
49. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WH. A validated model of serum anti-müllerian hormone from conception to menopause. *PLoS ONE.* 2011;6:e22024.
50. Shebl O, Ebner T, Sir A, Schreier-Lechner E, Mayer RB, Tews G, Sommergruber M. Age-related distribution of basal serum AMH level in women of reproductive age and a presumably healthy cohort. *Fertil Steril.* 2011;95:832-834.
51. van Rooij IAJ, Broekmans FJ, Scheffer GJ, Looman CW, Habbema JD, de Jong FH, Fauser BJ, Themmen AP, te Velde ER. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril.* 2005;83:979-987.
52. Rey RA, Lhommé C, Marcillac I, Lahlou N, Duvillard P, Josso N, Bidart JM. Antimüllerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: comparative study with serum alpha-inhibin and estradiol. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:958-965.
53. Bentzen JG, Forman JL, Johannsen TH, Pinborg A, Larsen EC, Andersen AN. Ovarian Antral Follicle Subclasses and Anti-Müllerian Hormone During Normal Reproductive Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1602-1611.
54. Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D, Harlow S, Randolph JF, Jr. Anti-müllerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3478-3483.
55. van Disseldorp J, Faddy MJ, Themmen AP, de Jong FH, Peeters PH, van der Schouw YT, Broekmans FJ. Relationship of serum antimüllerian hormone concentration to age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2129-2134.
56. Broer SL, Eijkemans MJC, Scheffer GJ, van Rooij IAJ, de Vet A, Themmen APN, Laven JSE, de Jong FH, te Velde ER, Fauser BC, Broekmans FJM. Anti-Müllerian Hormone Predicts Menopause: A Long-Term Follow-Up Study in Normoovulatory Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2532-2539.
57. Bungum L, Jacobsson AK, Rosen F, Becker C, Yding AC, Guner N, Giwercman A. Circadian variation in concentration of anti-Müllerian hormone in regularly menstruating females: relation to age, gonadotrophin and sex steroid levels. *Hum Reprod.* 2011;26:678-684.
58. La Marca A, Stabile G, Arsenio AC, Volpe A. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod.* 2006;21:3103-3107.
59. Hehenkamp WJK, Looman CWN, Themmen APN, de Jong FH, te Velde ER, Broekmans FJM. Anti-Müllerian Hormone Levels in the Spontaneous Menstrual Cycle Do Not Show Substantial Fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4057-4063.
60. Streuli I, Fraisse T, Pillet C, Ibecheole V, Bischof P, de Ziegler D. Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertil Steril.* 2008;90:395-400.
61. Fanchin R, Taieb J, Lozano DH, Ducot B, Frydman R, Bouyer J. High reproducibility of serum anti-Müllerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod.* 2005;20:923-927.
62. Cook CL, Siow Y, Taylor S, Fallat ME. Serum Müllerian inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. *Fertil Steril.* 2000;73:859-861.
63. Wunder DM, Bersinger NA, Yared M, Kretschmer R, Birkhauser MH. Statistically significant changes of anti-müllerian hormone and inhibin levels during the physiologic menstrual cycle in reproductive age women. *Fertil Steril.* 2008;89:927-933.
64. Sowers M, McConnell D, Gast K, Zheng H, Nan B, McCarthy JD, Randolph JF. Anti-Müllerian hormone and inhibin B variability during normal menstrual cycles. *Fertil Steril.* 2010;94:1482-1486.
65. Overbeek A, Broekmans FJ, Hehenkamp WJ, Wijdeveld ME, van Disseldorp J, van Dulmen-den Broeder E, Lambalk CB. Intra-cycle fluctuations of anti-Müllerian hormone in normal women with a regular cycle: a reanalysis. *Reprod Biomed Online.* 2012;24:664-669.
66. Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril.* 2011;95:170-175.
67. Kottler ML, Richard N, Chabre O, Alain S, Young J. FSHbeta gene mutation in a female with delayed puberty and hypogonadism: response to recombinant human FSH. *Folia Histochem Cytobiol.* 2009;47:S55-S58.
68. Li HWR, Anderson RA, Yeung WSB, Ho PC, Ng EHY. Evaluation of serum antimüllerian hormone and inhibin B concentrations in the differential diagnosis of secondary oligoamenorrhea. *Fertil Steril.* 2011;96:774-779.
69. Sonmezer M, Ozmen B, Atabekoglu CS, Papuccu EG, Ozkavukcu S, Berker B, Pabuccu R. Serum anti-Müllerian hormone levels correlate with ovarian response in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29:597-602.
70. Ropelato MG, Escobar ME, Gottlieb S, Bergadá C. Gonadotropin secretion in prepubertal normal and agonadal children evaluated by ultrasensitive time-resolved immunofluorometric assays. *Horm Res.* 1997;48:164-172.
71. Spencer JB, Badik JR, Ryan EL, Gleason TJ, Broadway KA, Epstein MP, Fridovich-Keil JL. Modifiers of Ovarian Function in Girls and Women With Classic Galactosemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1257-E1265.



72. La MA, Brozzetti A, Sighinolfi G, Marzotti S, Volpe A, Falorni A. Primary ovarian insufficiency: autoimmune causes. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010;22:277-282.
73. Marder W, McCune WJ, Wang L, Wing JJ, Fisseha S, McConnell DS, Christman GM, Somers EC. Adjunctive GnRH-a treatment attenuates depletion of ovarian reserve associated with cyclophosphamide therapy in premenopausal SLE patients. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28:624-627.
74. Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, Lefebvre C, Gallo C, Dewailly D. Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. *Reprod Biomed Online*. 2010;20:280-285.
75. Oktay K, Oktem O, Reh A, Vahdat L. Measuring the Impact of Chemotherapy on Fertility in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:4044-4046.
76. Lutchman SK, Muttukrishna S, Stein RC, McGarrigle HH, Patel A, Parikh B, Groome NP, Davies MC, Chatterjee R. Predictors of ovarian reserve in young women with breast cancer. *Br J Cancer*. 2007;96:1808-1816.
77. Anders C, Marcom PK, Peterson B, Gu L, Unruhe S, Welch R, Lyons P, Kimmick G, Shaw H, Snyder S, Antenos M, Woodruff T, Blackwell K. A pilot study of predictive markers of chemotherapy-related amenorrhea among premenopausal women with early stage breast cancer. *Cancer Invest*. 2008;26:286-295.
78. Brougham MFH, Crofton PM, Johnson EJ, Evans N, Anderson RA, Wallace WH. Anti-Müllerian Hormone Is a Marker of Gonadotoxicity in Pre- and Postpubertal Girls Treated for Cancer: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2059-2067.
79. Morse H, Elfving M, Lindgren A, Wolner-Hanssen P, Andersen CY, Ora I. Acute onset of ovarian dysfunction in young females after start of cancer treatment. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:676-681.
80. Lie Fong S, Lugtenburg PJ, Schipper I, Themmen APN, de Jong FH, Sonneveld P, Laven JSE. Anti-müllerian hormone as a marker of ovarian function in women after chemotherapy and radiotherapy for haematological malignancies. *Hum Reprod*. 2008;23:674-678.
81. Bath LE, Wallace WHB, Shaw MP, Fitzpatrick C, Anderson RA. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Müllerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum Reprod*. 2003;18:2368-2374.
82. Meirou D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, Schiff E, Dor J. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2005;353:318-321.
83. Meirou D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Yemini Z, Dor J. Monitoring the ovaries after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue: endocrine studies, in vitro fertilization cycles, and live birth. *Fertil Steril*. 2007;87:418.
84. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum Anti-Müllerian Hormone as a Surrogate for Antral Follicle Count for Definition of the Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:941-945.
85. Eilertsen TB, Vanky E, Carlsen SM. Anti-Müllerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: can morphologic description be replaced? *Hum Reprod*. 2012;27:2494-2502.
86. Fallat ME, Siow Y, Marra M, Cook C, Carrillo A. Müllerian-inhibiting substance in follicular fluid and serum: a comparison of patients with tubal factor infertility, polycystic ovary syndrome, and endometriosis. *Fertil Steril*. 1997;67:962-965.
87. Cook CL, Siow Y, Brenner AG, Fallat ME. Relationship between serum müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil Steril*. 2002;77:141-146.
88. La Marca A, Pati M, Orvieto R, Stabile G, Carducci Artenisio A, Volpe A. Serum anti-müllerian hormone levels in women with secondary amenorrhea. *Fertil Steril*. 2006;85:1547-1549.
89. Siow Y, Kives S, Hertweck P, Perlman S, Fallat ME. Serum müllerian-inhibiting substance levels in adolescent girls with normal menstrual cycles or with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2005;84:938-944.
90. Crisosto N, Codner E, Maliqueo M, Echiburu B, Sanchez F, Cassorla F, Sir-Petermann T. Anti-Müllerian hormone levels in peripubertal daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2739-2743.
91. Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update*. 2004;10:107-117.
92. Codner E, Iñiguez G, Villarroel C, López P, Soto N, Sir-Petermann T, Cassorla F, Rey RA. Hormonal profile in women with polycystic ovarian syndrome with or without type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4742-4746.
93. Soto N, Iñiguez G, Lopez P, Larenas G, Mujica V, Rey RA, Codner E. Anti-Müllerian hormone and inhibin B levels as markers of premature ovarian aging and transition to menopause in type 1 diabetes mellitus. *Hum Reprod*. 2009;24:2838-2844.
94. Codner E, Iñiguez G, Hernández MI, López P, Rhumie HK, Villarroel C, Rey RA. Elevated Anti-Müllerian Hormone (AMH) and Inhibin B levels in Prepubertal Girls with Type 1 Diabetes Mellitus. *Clin Endocrinol*. 2011;74:73-78.
95. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, Stabile G, Volpe A. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. 2010;16:113-130.
96. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJM. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril*. 2009;91:705-714.
97. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, Laing I. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2009;92:1586-1593.



98. Brugo Olmedo S, De Vicentiis S, De Martino E, Bedecarrás P, Blanco AM, Freire AV, Buffone M, Rey RA. Prediction of reproductive outcomes according to different serum anti-Müllerian hormone levels in females undergoing intracytoplasmic sperm injection. PLoS ONE. 2013;DOI: 10.1371/journal.pone.0075685.
99. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child. 1969;44:291-303.
100. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child. 1970;45:13-23.

Actualización

## Manejo de los nódulos y cáncer de tiroides en el embarazo *Management of nodule and thyroid cancer in pregnancy*

María Kenny y Elisa Sánchez

Residentes de tercer año de Endocrinología

Servicio de Endocrinología Hospital Churrucá-Visca, CABA, Argentina

Dirección postal: Anchorena 1440, 10° A, CABA; Charcas 1425, 6° A, CABA

maria\_kenny8@hotmail.com; elisa\_sanchez82@hotmail.com

### Resumen

El manejo de los nódulos y el cáncer de tiroides diagnosticados durante el embarazo puede afectar tanto a la madre como a su feto, por lo tanto, estos casos requieren una consideración especial para garantizar los mejores resultados generales.

Aproximadamente el 10% de las embarazadas presenta enfermedad nodular clínicamente evidente.

Cuando un nódulo tiroideo se descubre durante el embarazo, es importante descartar malignidad. La ecografía tiroidea y cervical junto con la punción aspiración con aguja fina (PAAF) es una herramienta de gran utilidad para su estudio.

La conducta terapéutica estará determinada por el tamaño, los síntomas locales, los niveles hormonales y, fundamentalmente, por los hallazgos citológicos de la PAAF.

Se ha demostrado que las pacientes embarazadas con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides no presentan mayor tasa de recurrencia, incidencia de metástasis a distancia o mayor morbilidad materna o fetal en comparación con mujeres no embarazadas con igual diagnóstico. De igual modo, el embarazo no aumenta el riesgo de una mujer de desarrollar cáncer de tiroides.

**Palabras clave:** embarazo, nódulo tiroideo, cáncer de tiroides.

### Abstract

*The management of thyroid nodules and cancer during pregnancy concerns both mother and child. Both of them require special care in order to achieve the best general results. Approximately 10% of pregnant women have got clinically evident nodular disease. When a thyroid nodule is diagnosed during pregnancy is very important to discard malignant disease. Cervical and thyroid ultrasound plus fine needle aspiration biopsy are very useful methods for their study. The treatment will*

*depend on the size, local symptoms, hormonal levels and fine needle aspiration biopsy results. It has been demonstrated that pregnant women with diagnosis of thyroid cancer do not have higher recurrence rate, nor more incidence of distant metastasis or higher fetal/maternal morbimortality, in comparison with not pregnant women with the same diagnosis. Nevertheless, pregnancy does not increase women's risk to develop thyroid cancer.*

**Key words:** pregnancy, thyroid nodule, thyroid cancer.

### Introducción

Con elevada frecuencia, los nódulos tiroideos y el cáncer de tiroides se diagnostican en mujeres durante o alrededor del momento del embarazo, lo que plantea importantes dilemas de diagnóstico y terapéutica cuando se consideran los mejores intereses tanto de la madre como del niño, en cuanto a su desarrollo. El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es aproximadamente 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres, con un pico de aparición en los años reproductivos de la mujer. El manejo de los nódulos tiroideos y el cáncer de tiroides diagnosticados durante el embarazo se refiere tanto a la madre afectada como a su feto, por lo tanto, estos casos requieren una consideración especial para garantizar los mejores resultados generales (1).

La prevalencia de nódulos tiroideos en la población general depende del método con el que se evalúe, por palpación está descrita entre el 4-10% y por estudios ecográficos, puede ser del 67% (2). Aproximadamente el 10% de las embarazadas presenta enfermedad nodular clínicamente evidente (3). Distintos reportes han informado que existe un aumento del 10-20% en la incidencia de nódulos tiroideos, sin mayor evidencia de malignidad. Este aumento en la incidencia de los nódulos tiroideos podría corresponder a una mayor atención médica durante el embarazo (4). También se ha observado